

Requested Patent: JP55162772A

Title: PREPARATION OF SUBSTITUTED ACETIC ACID DERIVATIVE ;

Abstracted Patent: JP55162772 ;

Publication Date: 1980-12-18 ;

Inventor(s): HAMADA YOSHINORI; others: 01 ;

Applicant(s): SHIONOGI _CO LTD ;

Application Number: JP19800069434 19800523 ;

Priority Number(s): ;

IPC Classification:

C07D213/64; C07D213/65; C07D213/68; C07D213/70; C07D213/82; C07D213/85;
C07D215/22; C07D217/14; C07D217/24; C07D235/26; C07D239/32 ;

Equivalents: ;

ABSTRACT:

NEW MATERIAL:A substituted acetic acid derivative of formula I (formula II is pyridine, pyrimidine, imidazole or tetrazole; R is hydrocarbon group; A is O or S; formula II and the benzene ring may have a 1-3C substituent, condensed benzene ring or alicyclic ring which will not affect the reaction; -COR may be on the condensed benzene ring).
EXAMPLE:2-(2-Phenoxy-5-pyridyl)-propionic acid.
USE:A medicine or drug for an animal having improved anti-inflammatory action (including an antirheumatic action) and an analgesic action.
PROCESS:A compound of formula III is reacted with an alkoxyethylene-trihydrocarbon group-substituted phosphorane to give a compound of formula IV, which is hydrolyzed and oxidized to form the compound of formula I. The compound of formula III can be obtained by reacting a halogenopyridine with a phenol or thiophenol in the presence of a basic substance if necessary.

⑯ 日本国特許庁 (JP)
 ⑰ 公開特許公報 (A)

⑪ 特許出願公開
 昭55—162772

⑤Int. Cl. ³	識別記号	序内整理番号	④公開 昭和55年(1980)12月18日
C 07 D 213/64		7138—4C	
213/65		7138—4C	発明の数 1
213/68		7138—4C	審査請求 未請求
213/70		7138—4C	
213/82		7138—4C	
213/85		7138—4C	
215/22		7306—4C	
217/14		7306—4C	
217/24		7306—4C	
235/26		7306—4C	
239/32		6670—4C ※	(全 6 頁)

⑤置換酢酸誘導体の製造法

尼崎市武庫豊町 2 の 5 の 53 の 30

3

②特 願 昭55—69434
 ②出 願 昭49(1974) 5月22日
 ②特 願 昭49—58244の分割
 ②發明者 浜田芳徳

⑦出願人 塩野義製薬株式会社
 大阪市東区道修町 3 丁目12番地
 ⑨代理人 弁理士 岩崎光隆
 最終頁に続く

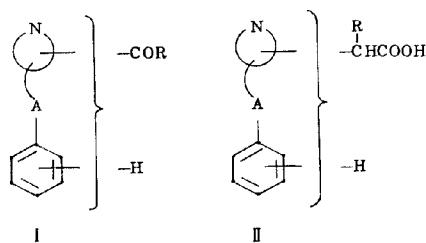
明細書

1. 発明の名称

置換酢酸誘導体の製造法

2. 特許請求の範囲

一般式 I で表わされる化合物にアルコキシメチレン三炭化水素基置換フオスフォランを反応させて得られる化合物を加水分解しついで酸化して一般式 II で表わされる化合物を得ることを特徴とする置換酢酸誘導体の製造法。



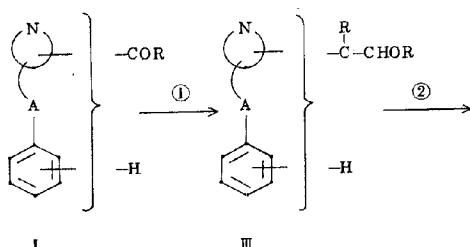
(式中, ^Nはピリシン、ピリミジン、イミダゾールまたはテトラゾールを表わし、Rは炭化水素基を表わし、Aは酸素または硫黄を表わし、^Nおよび上記ベンゼン環上には反応に影響を及ぼさない

3 個の置換基を有していてもよくあるいは縮合ベ
 ンゼン環または縮合脂環を有していてもよく-COR
 基はこの縮合ベンゼン環上にあつてもよい。

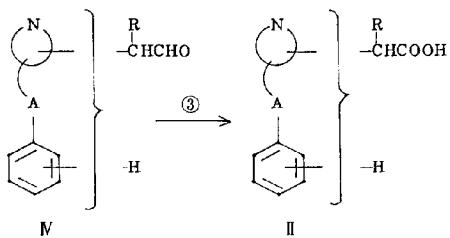
3. 発明の詳細な説明

本発明は置換酢酸誘導体の製造法に関し、その目的は優れた抗炎症作用(抗リウマチ作用も含む)および鎮痛作用を示し医薬または動物薬として有用な置換酢酸誘導体を得る点にある。

本発明方法の要旨は次式によつて示される。



(以下余白)



(式中、Nはピリジン、ピリミジン、イミダゾールまたはテトラゾールを表わし、Rは炭化水素基を表わし、Aは酸素または硫黄を表わし、Nおよび上記ベンゼン環は反応に影響を及ぼさない1～3個の置換基を有していてもよくあるいは縮合ベンゼン環または縮合脂環を有していてもよく、-COR基はこの縮合ベンゼン環上にあってもよい。R'はアルキル基を表わす。)

本発明方法は一般式Iで表わされる化合物をアルコキシメチレン三炭化水素置換フォスフオランと反応させるいわゆるウイティツヒ(Wittig)反応に付し(反応①)，得られる化合物IIを加水分解に付し化合物IVとした(反応②)後酸化反応に

付して目的とする置換酢酸誘導体Ⅱを得る(反応③)ものである。

次に本発明方法の実施について詳細に記する。反応①は通常のウイティツヒ反応に従つて行えばよく、種々のアルコキシメチレン三炭化水素置換フォスフオラン(例えば、メトキシメチレントリフェニルフォスフオラン、メトキシメチレントリ(メトキシメチル)フォスフオラン、エトキシメチレントリブチルフォスフオランなど)が原料化合物と反応条件に応じて適宜選択し使用される。例えば、上記フォスフオランにハロゲン化水素が付加したフォスフオニウム塩を使用し、有機金属(例えば、フェニルリチウム、ブチルリチウムなど)を用いてエーテル類(例えば、エーテル、ジビニルエーテル、テトラヒドロフランなど)中で必要に応じて加温下で化合物Iと反応させるか、あるいはアルカリ金属アルコキサイド(例えば、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラートなど)を用いアルコキサイドと対応するアルコール中で反応させるのが通常実際的である。反応は通

- 3 -

- 4 -

常不活性気流中で行われる。得られる化合物IIはついで反応②すなわち加水分解反応に付し、アルコキシメチレン基をアルデヒド基にする。この加水分解は通常エノールエーテルを加水分解する際に用いられる手段を用いることができる。例えば、酸として塩酸、硫酸、硝酸またはこれらと有機酸(例えば、酢酸)などとの混合物を用いることができ、塩基として水酸化アルカリ、炭酸アルカリなどが用いられ水あるいは含水溶媒の存在下で加熱することにより実施される。生成する化合物IVは単離することなく次工程③に付すことができる。

反応③は化合物IVのアルデヒド基をカルボキシル基に変えるもので一般的のアルデヒド基をカルボキシル基に変換する酸化反応に準じて行えばよい。例えば過マンガン酸カリウム、過酸化水素、酸化銀などにより水中または有機溶媒中で酸化してもよいし、硝酸、クロム酸、希硫酸と過酸化鉛、または過酸化酢酸などにより酸化してもよい。なお上記反応①、②および③の工程において反応を受ける環上の置換基は各反応の前後に置換基を修飾

することにより、最終において目的化合物を得るようにすることができる。

なお、原料化合物Iはハロゲンピリジン類にフェノール類またはチオフェノール類を必要に応じて塩基性物質の存在下に反応させることにより、製造される。

かくして得られた化合物IIはさらに分離、精製あるいは製剤化、その他の必要に応じて、適当なアルカリ金属塩(例えば、ナトリウム、カリウムなど)、アルカリ土類金属塩(例えば、カルシウム、マグネシウム、バリウムなど)、その他アルミニウム塩などに常法に従つて変換することができる。

本発明方法の目的化合物である置換酢酸誘導体及びその塩類は優れた抗炎症作用(抗リウマチ作用も含む)または鎮痛作用を示し、医薬または動物薬として有用な化合物である。

以下実施例において本発明方法の実施態様を示す。

実施例1

- 5 -

- 6 -

粉末にしたメトキシメチレントリフエニルフォスフオリウムクロライド 23.24 g をエーテル 240 ml に懸濁し、内温 5~20°C で 1.125 モルフェニルリチウムエーテル溶液 60 ml を滴下後 15°C で 15 分間かきませる。2-フエノキシ-5-アセチルピリシンク 14 g のエーテル溶液 140 ml を 30 分で滴下後室温で 14 時間かきませる。不溶物を沪去し沪液に氷水を注ぎエーテルで抽出する。抽出液を水洗、乾燥後溶媒を留去し残渣 7.62 g をシリカゲルカラムクロマトに付す。ベンゼン/酢酸エチル(50:1)溶出部を減圧蒸留すると bp_{0.6mmHg} 147~149°C の 2-フエノキシ-5-(1-メチル-2-メトキシビニル)ピリシン 5.42 g を得る。

元素分析 C₁₅H₁₅O₂N として

計算値: C, 74.66; H, 6.27; N, 5.89

実験値: C, 74.94; H, 6.37; N, 5.79

IR ν_{max}^{CHCl₃} cm⁻¹ 1658, 1590

NMR δ(CDCl₃) 1.88, 1.95(3H, d), 1.367, 3.70(3H, s), 6.12, 6.33(3H, q)

本品 14.6 g を 2N 塩酸 50 ml に加え、窒素気流中一夜かきませた後反応液にベンゼン/0 ml を入れ窒素気流中過マンガン酸カリウム 1.3 g の水溶液 30 ml を 20 分で滴下さらに室温で 10 分間かきませた後不溶物を沪去し沪液を炭酸水素ナトリウムで pH 3~4 としてエーテルで抽出する。抽出液を 5% 炭酸水素ナトリウム水溶液で抽出し、10% 塩酸で pH 4 とした後エーテルで再び抽出する。抽出液を水洗、乾燥し溶媒を留去する。残渣 61.0 mg をベンゼン/石油エーテルで再結晶すると mp 88~90°C の 2-(2-フエノキシ-5-ピリジル)プロピオン酸 21.0 mg を得る。本品は他の方法により調製された標品と同定された。

実施例 2-103

以下実施例 1 と同様にして下記の化合物を得る。なお、下記表中で用いられる略号は下記の意味を表わし、A 欄において例えば 2-O はピリシン環の 2 位がエーテル結合していることを表わし、X₁, X₂, Y₁, Y₂ および Y₃ 欄において例えば 4-C₆H₅ はクロルが母核の 4 位を置換していることを表わす。

- 7 -

- 8 -

Me = メチル基, MeO = メトキシ基, Et = エチル基,

Pr = プロピル基, i-Pr = イソプロピル基,

Bu = ブチル基, i-Bu = イソブチル基,

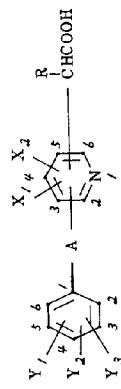
s-Bu = s-ブチル基, t-Bu = t-ブチル基,

Ac = アセチル基, An = アニリノ基,

Ca(nH₂O) = カルシウム塩(n 水和物)。

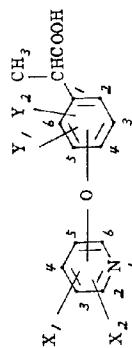
Aℓ = アルミニウム塩, d = 分解点。

(以下余白)



実施例 No.	R の位置	-CHCOOH R -A- X ₁ X ₂ Y ₁ Y ₂ Y ₃ θ (°C)						実施例 No.	R の位置	-CHCOOH R -A- X ₁ X ₂ Y ₁ Y ₂ Y ₃ θ (°C)					
		Me 2-O	H 4-NO ₂	H 4-NH ₂	H 4-NHA _c	H 4-NHOOC _t	H 3,6-O		Me 2-O	H 4-Cf	H 2-O	H 2-Cf	H 2-Cf	H 2-Cf	H 2-Cf
3/	4	Me 2-O	H 4-NO ₂	H 4-NH ₂	H 4-NHA _c	H 4-NHOOC _t	H 3,6-O	2	3	Me 2-O	H 4-Cf	H 2-O	H 2-Cf	H 2-Cf	H 2-Cf
3.2	4	Me 2-O	H 4-NH ₂	H 4-NHA _c	H 4-NHOOC _t	H 3,6-O	2	3	Me 2-O	H 4-Cf	H 2-O	H 2-Cf	H 2-Cf	H 2-Cf	H 2-Cf
3.3	4	Me 2-O	H 4-NH ₂	H 4-NHA _c	H 4-NHOOC _t	H 3,6-O	2	3	Me 2-O	H 4-Cf	H 2-O	H 2-Cf	H 2-Cf	H 2-Cf	H 2-Cf
3.4	4	Me 2-O	H 4-NH ₂	H 4-NHA _c	H 4-NHOOC _t	H 3,6-O	2	3	Me 2-O	H 4-Cf	H 2-O	H 2-Cf	H 2-Cf	H 2-Cf	H 2-Cf
3.5	4	Me 2-O	H 4-NH ₂	H 4-NHA _c	H 4-NHOOC _t	H 3,6-O	2	3	Me 2-O	H 4-Cf	H 2-O	H 2-Cf	H 2-Cf	H 2-Cf	H 2-Cf
3.6	3	Me 6-O	H 4-Bf	H 3,4-ベンジ	H 3,8-O	H 3,9-d	3	4	Me 2-O	H 4-Cf	H 2-O	H 2-Cf	H 2-Cf	H 2-Cf	H 2-Cf
3.7	4	Me 2-O	H 3,4-ベンジ	H 3,8-O	H 3,9-d	H 2-O	3	4	Me 2-O	H 4-Cf	H 2-O	H 2-Cf	H 2-Cf	H 2-Cf	H 2-Cf
3.8 ^f	3	Me 6-O	H 4-CN	H 4-CN	H 4-CN	H 2-O	4	Me 2-O	H 4-Cf	H 2-O	H 2-Cf				
3.9	3	Me 6-O	4-Me H	H 4-Me H	H 4-Me H	H 3,5-O	5	4	Me 2-O	H 4-Cf	H 2-O	H 2-Cf	H 2-Cf	H 2-Cf	H 2-Cf
4.0	3	Me 6-O	2-Me H	H 2-Me H	H 2-Me H	H 9.2-O	6	4	Me 2-O	H 4-Cf	H 2-O	H 2-Cf	H 2-Cf	H 2-Cf	H 2-Cf
4/	3	Me 6-O	H 2-Me	H 3-Me	H 3-Me	H 11.5-O	7	5	Me 2-O	H 4-Cf	H 2-O	H 2-Cf	H 2-Cf	H 2-Cf	H 2-Cf
4.2	3	Me 6-O	H 2-Cf	H 2-Cf	H 2-Cf	H 9.6-O	8	6	Me 6-O	H 4-Cf	H 2-O	H 2-Cf	H 2-Cf	H 2-Cf	H 2-Cf
4.3	3	Me 6-O	H 2-Me	H 2-Me	H 2-Me	H 6.5-O	9	7	Me 6-O	H 4-Cf	H 2-O	H 2-Cf	H 2-Cf	H 2-Cf	H 2-Cf
4.4	3	Me 6-O	H 3-Me	H 3-Me	H 3-Me	H 8.1-O	10	8	Me 6-O	H 4-Cf	H 2-O	H 2-Cf	H 2-Cf	H 2-Cf	H 2-Cf
4.5	3	Me 6-O	H 3-Me	H 3-Me	H 3-Me	H 12.0-O	11	9	Me 6-O	H 4-Cf	H 2-O	H 2-Cf	H 2-Cf	H 2-Cf	H 2-Cf
4.6	3	Me 6-O	H 3-Me	H 4-Me	H 4-Me	H 9.0-O	12	10	Me 6-O	H 4-Cf	H 2-O	H 2-Cf	H 2-Cf	H 2-Cf	H 2-Cf
4.7	3	Me 4-O	H 2-Me	H 2-Me	H 2-Me	H 14.5-O	13	11	Me 6-O	H 4-Cf	H 2-O	H 2-Cf	H 2-Cf	H 2-Cf	H 2-Cf
4.8 ^f	3	Me 6-O	H 4-i-Bu	H 4-i-Bu	H 7.7-O	H 7.8	14	12	Me 6-O	H 4-Cf	H 2-O	H 2-Cf	H 2-Cf	H 2-Cf	H 2-Cf
4.9	4	Me 2-O	H 2-Me	H 3-Me	H 3-Me	H 8.6-O	15	13	Me 2-O	H 4-Me _t	H 2-O	H 2-Cf	H 2-Cf	H 2-Cf	H 2-Cf
5.0	3	Me 6-O	H 3-Me	H 3-Me	H 3-Me	H 10.7-O	16	14	Me 2-O	H 4-Me _t	H 2-O	H 2-Cf	H 2-Cf	H 2-Cf	H 2-Cf
5/	3	Me 6-O	H 2-Me	H 2-Me	H 2-Me	H 14.5-O	17	15	Me 6-O	H 4-Me _t	H 2-O	H 2-Cf	H 2-Cf	H 2-Cf	H 2-Cf
5.2	3	Me 6-O	H 2-Me	H 2-Me	H 2-Me	H 14.5-O	18	16	Me 6-O	H 4-Me _t	H 2-O	H 2-Cf	H 2-Cf	H 2-Cf	H 2-Cf
5.3	3	Me 6-O	H 2-Me	H 6-Me	H 6-Me	H 14.5-O	19	17	Me 6-O	H 4-Me _t	H 2-O	H 2-Cf	H 2-Cf	H 2-Cf	H 2-Cf
5.4	4	Me 2-O	H 3-Me	H 3-Me	H 3-Me	H 12.3-O	20	18	Me 6-O	H 4-Cf	H 2-O	H 2-Cf	H 2-Cf	H 2-Cf	H 2-Cf
5.5	4	Me 2-O	H 3-Me	H 3-Me	H 3-Me	H 10.3-O	21	19	Me 6-O	H 4-Cf	H 2-O	H 2-Cf	H 2-Cf	H 2-Cf	H 2-Cf
5.6	3	Me 6-O	H 2-Me	H 3-Me	H 3-Me	H 12.8-O	22	20	Me 6-O	H 4-COOH	H 2-O	H 2-Cf	H 2-Cf	H 2-Cf	H 2-Cf
5.7	3	Me 6-O	H 2-Me	H 4-Me	H 4-Me	H 11.3-O	23	21	Me 6-O	H 4-Cf	H 2-O	H 2-Cf	H 2-Cf	H 2-Cf	H 2-Cf
5.8 ^f	3	Me 6-O	H 3-Me	H 4-Me	H 5-Me	H 15.5-O	24	22	Me 6-O	H 4-Cf	H 2-O	H 2-Cf	H 2-Cf	H 2-Cf	H 2-Cf
5.9	3	Me 6-O	H 2-Me	H 4-Me	H 5-Me	H 13.5-O	25	23	Me 6-O	H 4-Cf	H 2-O	H 2-Cf	H 2-Cf	H 2-Cf	H 2-Cf
6.0	3	Me 6-O	H 3,4-(CH ₂) ₄ -	H 3,4-(CH ₂) ₄ -	H 3,4-(CH ₂) ₄ -	H 15.5-O	26	24	Me 6-O	H 3-CF ₃	H 2-O	H 2-Cf	H 2-Cf	H 2-Cf	H 2-Cf
6/	4	Me 2-O	H 2-Me	H 3-Me	H 3-Me	H 2.5-O	27	25	Me 6-S	H 4-Cf	H 2-O	H 2-Cf	H 2-Cf	H 2-Cf	H 2-Cf
6.2	4	Me 2-O	H 3-Me	H 4-Me	H 5-Me	H 2.6-O	28	26	Me 6-O	H 4-CONH ₂	H 2-O	H 2-Cf	H 2-Cf	H 2-Cf	H 2-Cf
6.3	3	Me 6-O	H 2.3-(CH ₂) ₄ -	H 2.3-(CH ₂) ₄ -	H 2.3-(CH ₂) ₄ -	H 15.5-O	29	27	Me 6-O	H 4-OH	H 2-O	H 2-Cf	H 2-Cf	H 2-Cf	H 2-Cf
6.4	3	Me 6-O	H 3,4-ベンジ	H 3,4-ベンジ	H 3,4-ベンジ	H 12.0-O	30	28	Me 6-O	H 4-OH	H 2-O	H 2-Cf	H 2-Cf	H 2-Cf	H 2-Cf

- 1 -



実施例 No.	X ₁	X ₂	フェノキシ基 の位置	Y ₁	Y ₂	Y ₃	ビリジル オキシ基 の位置	mp (°C)
81	H	H	2	H	H	3	76~77	
82	H	H	2	H	H	4	129~130	
83	5-CN	H	2	H	H	4	198~200	
84	5-COOH ₂	H	2	H	H	4	211~212	
85	H	H	3	H	H	4	130~131	
86	H	H	4	H	H	4	180~181	
87	3,4-(CH ₂) ₄ -	2	H	H	4	166~167		
88	3,4-ベンジ	2	H	H	4	145~147		
89	3-Me	4-Me	2	H	H	4	155.5~156	
90	4-Me	5-Me	2	H	H	4	142~143	
91	4-Me	H	2	H	H	4	123~124	
92	6-Me	H	2	H	H	4	C _a (H ₂ O)273~275	
93	5-Br	H	2	H	H	4	137~138	
94	2-Me	H	4	H	H	4	152~153	
95	5-Me	H	2	H	H	4	132~134	
96	3-Me	H	2	H	H	4	121~122	
97	H	H	2	3-Me	H	4	107~108	
98	H	H	2	3-Me	H	4	C _a (4H ₂ O)258d	
99	* /	H	2	H	H	4	136~138	
100	H	H	2	2-Me	H	4	150~151	
101	H	H	2	3-C ₆	H	4	98~99	
102	H	H	2	2-C ₆	H	4	145~146	
103	H	H	2	3-C ₆	5-C ₆	4	127~128	

実施例104-107

実施例1と同様にして下記の化合物を得る。

2-[6-(2-ピリジルオキシ)-2-ナフチル]プロピオン酸, mp 192~198°C。

2-[4-(1-フェニル-1,2,3,4-テトラブリルオキシ)フェニル]プロピオン酸, mp 165~166°C。

2-[4-(2-ピリミジルオキシ)フェニル]プロピオン酸, mp 174~175°C。

2-[4-(1-メチル-2-ベンズイミダゾイルオキシ)フェニル]プロピオン酸, mp 184~185°C。

特許出願人 塩野義製薬株式会社

代理人 弁理士 岩崎 光隆

第1頁の続き

⑤Int. Cl. ³	識別記号	序内整理番号
// A 61 K	31/415	A B G
	31/44	A B E
	31/455	A A H
	31/47	A B G

⑦発明者 岡田哲夫

堺市三条通2の5